

УДК 616.153.963.43

ДИАГНОСТИРОВАННЫЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО

Е. А. Загнет, А. В. Воробьев, О. А. Ермолаева, А. Н. Шibaев, И. С. Долгополов
кафедра педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ

Минздрава России, г. Тверь, Россия

Научный руководитель — д.м.н., профессор И. С. Долгополов

Резюме

Введение: Врожденная метгемоглобинемия (MetHb) является редкой и потенциально опасной для жизни причиной цианоза у новорожденных, при котором происходит снижение способности циркулирующего гемоглобина переносить кислород, и связана с дефицитом фермента NADH-цитохром b5 редуктазы или мутаций в генах, кодирующих α -, β - и γ -глобиновые белки, известные под общим названием гемоглобины M (HbM).

Цель исследования. Представить редкий случай врожденной MetHb, связанной с дефектным гемоглобином, с благоприятным исходом; обобщить данные по диагностике и терапии данной патологии.

Материалы и методы. Возникновение в первые часы жизни у здорового, доношенного ребенка цианоза и снижения насыщения крови кислородом (pSO₂) до 70%, резистентных к терапии кислородом. В крови определяются гипероксия 65 мм.рт.ст, гипокапния 24 мм.рт.ст., метгемоглобин 9,2%.

Результаты. На фоне применения аскорбиновой кислоты в дозах 250-500 мг/кг/сутки отмечался рост уровня MetHb до 17%. Снижение MetHb до 5,7% и нормализация pSO₂ >90% зафиксировано после двух трансфузий эритроцитарной взвеси. Мутаций в гене CYB5R3 не зафиксировано. При электрофорезе на 5 сутки жизни фетальный гемоглобин (HbF) 55,7%, гемоглобин A (HbA) 43,7%, гемоглобин A2 (HbA2) 0,6%, патологических форм гемоглобина не выявлено. При повторном электрофорезе в возрасте 5 месяцев HbA 79,2%, HbA2 2%, HbF 9,7%. Выявлена 8,9% патологической фракции, соответствующей HbM Iwate. За 9 месяцев наблюдения у пациента не выявлено патологических отклонений в росте и развитии. Уровень метгемоглобина 8,7-8,9%. Сохраняется акроцианоз. Специфической терапии ребенок не получает.

Заключение. Врожденную MetHb следует учитывать при дифференциальной диагностике цианоза в периоде новорожденности при отсутствии сердечно-легочной патологии, особенно в случаях низкого насыщения кислородом крови при измерении с помощью стандартной пульсоксиметрии.

Ключевые слова: врожденная метгемоглобинемия, цитохром b5 редуктаза, гемоглобин M, цианоз, новорожденный.

DIAGNOSED CASE OF CONGENITAL METHEMOGLOBINEMIA IN A NEWBORN

E.A. Zagnet, A.V. Vorobev, O.A. Ermolaeva, A.N. Shibaev, I.S. Dolgoplov

Department of Pediatrics of the Pediatric Faculty of Tver State Medical University of the Ministry
of Health of Russia, Tver, Russia

Scientific adviser — Doctor of Medical Sciences, Professor I.S. Dolgoplov

Resume

Introduction: Congenital methemoglobinemia (MetHb) is a rare and potentially life-threatening cause of cyanosis in newborns, in which there is a decrease in the ability of circulating hemoglobin to carry oxygen, and is associated with a deficiency of the enzyme NADH-cytochrome b5 reductase or mutations in genes encoding α -, β - and γ -globin proteins, collectively known as hemoglobin M (HbM).

Purpose of the study. To present a rare case of congenital MetHb associated with abnormal hemoglobin with a favorable outcome, to summarize the data on the diagnosis and therapy of this pathology.

Materials and methods. The occurrence of cyanosis and a decrease in pSO₂ up to 70% resistant to oxygen therapy in the first hours of life in a healthy, full-term baby. Hyperoxia 65 mm Hg, hypocapnia 24 mm Hg, methemoglobin level of 9.2% are detected in the blood.

Results. The use of ascorbic acid at doses of 250-500 mg/kg/day was resulted in MetHb level increasing up to 17%. A decrease in MetHb to 5.7% and a normalization of pSO₂ > 90% was obtained after two transfusions of erythrocyte suspension. No mutations in the CYB5R3 gene were revealed. Electrophoresis on the 5th day of life revealed fetal hemoglobin (HbF) 55.7%, hemoglobin A (HbA) 43.7%, hemoglobin A2 (HbA2) 0.6%, with no pathological forms of hemoglobin. Electrophoresis was repeated at the age of 5 months and revealed HbA 79.2%, HbA2 2%, HbF 9.7% with 8.9% of the pathological fraction corresponding to HbM Iwate. During 9 months of observation, the patient showed no pathological abnormalities in growth and development. Methemoglobin was 8.7-8.9%. Acrocyanosis persists. The child does not receive any specific therapy.

Conclusion. Congenital MetHb should be considered in the differential diagnosis of cyanosis in the newborn period in the absence of cardiopulmonary pathology, especially in cases of low blood oxygen saturation when measured by standard pulse oximetry.

Keywords: congenital methemoglobinemia, cytochrome b5 reductase, hemoglobin M, cyanosis, newborn.

Введение

Врожденная метгемоглобинемия (MetHb) является редкой причиной цианоза у новорожденных при котором происходит снижение способности циркулирующего гемоглобина переносить кислород из-за превращения некоторых или всех четырех соединений железа из состояния восстановленного железа [Fe²⁺] в состояние окисленного железа [Fe³⁺], которое не может связываться с кислородом и транспортировать его [1, 2, 8, 11]. Конечным результатом этих изменений является снижение доставки кислорода, что приводит к тканевой гипоксии [11].

MetHb может быть результатом как врожденного, так и приобретенного процесса. Врожденные формы метгемоглобинемии возникают из-за аутосомно-рецессивных дефектов фермента NADH-цитохром b5 редуктазы (ген CYB5R3) или из-за аутосомно-доминантных мутаций в генах, кодирующих α-, β- и γ-глобиновые белки, известные под общим названием гемоглобины M (HbM) [7].

Симптомы MetHb зависят от тяжести и уровня метгемоглобина в крови, однако для младенцев врожденная метгемоглобинемия является потенциально опасной для жизни причиной цианоза у новорожденных [6].

Цель исследования: представить редкий случай врожденной MetHb, связанной с дефектным гемоглобином, с благоприятным исходом, обобщить данные по диагностике и терапии данной патологии.

Клиническое наблюдение

Материалы и методы. Ребенок от матери 32 лет, беременность I, роды срочные I на 40 неделе. Масса тела при рождении 3820 грамм, длина тела 53 см, окружность головы — 32 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Семейный анамнез — без особенностей.

Через 7 часов после родов было отмечено снижение сатурации до 70%, цианоз, без респираторных нарушений. Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных (ОРИТН) для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Эхокардиография (ЭхоКГ) врожденного порока сердца не выявлено. Рентгенография грудной клетки без патологии. Газы крови: гипероксия 65 мм.рт.ст, гипокапния 24 мм.рт.ст., метгемоглобин 9,2%. В биохимических анализах крови без патологии.

Результаты. Начата терапия аскорбиновой кислотой 250 мг/кг/сут. Пациент экстубирован через 10 часов и переведен на респираторную поддержку через высокопоточную назальную канюлю AIRVO 6-7 л/мин (до 12 л/мин). В связи с сохраняющимся цианозом, низкой сатурацией (pSO₂), несмотря на ингаляцию кислородом (pSO₂ 70-90%), доза аскорбиновой кислоты увеличена до 500 мг/кг/сутки без выраженного эффекта. Сохранялся цианоз, и отмечались эпизоды десатурации до 80%. При этом гемодинамика стабильная, аускультативно дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Кожные покровы цианотичной окраски, равномерно теплые. Мышечный тонус флексорный, физиологический. Неврологических нарушений нет. Печень +2 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. Перистальтика кишечника удовлетворительная. Мочится самостоятельно. Данных за инфекцию нет. На 5-ые сутки в анализе крови отмечено снижение гемоглобина до 115 г/л при уровне метгемоглобина 17%. Произведена трансфузия эритроцитарной взвеси. Уровень гемоглобина после трансфузии 130 г/л, метгемоглобина 11,4%, pSO₂ 82-88%. Отмечалось исчезновение диффузного цианоза при сохранении акроцианоза. Проведен электрофорез гемоглобина: HbF 55,7%, HbA 43,7%, HbA₂ 0,6%, патологических форм гемоглобина не выявлено.

Повторное снижение уровня гемоглобина отмечено на 9 сутки до 104 г/л. Уровень метгемоглобина составил 10%. Как и во всех случаях метгемоглобинемий, анемия носила гемолитический, регенераторный характер, о чем свидетельствовали уровни ретикулоцитов 11-21%. После второй трансфузии эритроцитарной взвеси уровень метгемоглобина снизился до 5,7%, pSO₂ стабилизировалась на уровне более 90% при минимальной поддержке кислородом. Биохимические показатели все время наблюдения оставались в пределах нормальных показателей. Анализ крови на вирус герпеса, цитомегаловирус, токсоплазму, краснуху, микоплазму, хламидии отрицательные.

На 14 сутки пациент переведен на пероральный прием аскорбиновой кислоты 400 мг/кг/сут. Уровень метгемоглобина стабилизировался на уровне 11,6-13,7%. При этом пациент гемодинамически и неврологически стабилен, набирает вес. Выписан на 31 сутки в удовлетворительном состоянии, с акроцианозом на фоне уровня метгемоглобина 13,3%.

Секвенирование по Сенгеру не выявило патологических или вероятно патологических мутаций в гене CYB5R3. При повторном электрофорезе гемоглобина в возрасте 5 месяцев HbA 79,2%, HbA₂ 2%, HbF 9,7%. В зоне Z10 выявлена 8,9% патологической фракции, вероятнее всего соответствующей HbM Iwate. Терапия аскорбиновой кислотой отменена.

У пациента на протяжении всего периода наблюдения (9 месяцев) не выявлено патологических отклонений в росте и развитии. Уровень гемоглобина стабилизировался на цифрах 126-132 г/л, уровень метгемоглобина 8,7-8,9%. Сохраняется акроцианоз и сероватый оттенок кожных покровов и слизистых. Специфической терапии не получает.

Обсуждение. Врожденная MetHb является очень редкой причиной цианоза у младенцев. При развитии цианоза в первые часы или дни жизни необходимо в первую очередь исключить врожденные пороки сердца, легочную патологию и инфекции. Врожденная форма MetHb, связанная с аномальными формами гемоглобина, носит собирательное название «болезнь гемоглобина М» и представляет собой группу дефектов, обусловленных заменами одиночных аминокислот в нормальной цепи глобина, наследуемых по аутосомно-доминантному типу. В HbM гемовое железо стабилизируется в трехвалентном состоянии и сопротивляется восстановлению нормальным ферментативным путем [8, 20]. Существует несколько известных вариантов HbM, включая Бостон, Форт-Рипли, Гайд-Парк, Ивате, Канкаки, Осаку и Саскатун, но реальная частота заболеваемости неизвестна [11, 12]. Болезнь гемоглобина М представляет опасность для новорожденных в связи с гипоксией, развивающейся на фоне адаптационного состояния перехода ко внеутробной жизни. Дети старшего возраста и взрослые пациенты с вариантами MetHb обычно имеют уровни HbM в диапазоне <20%. Они малосимптомны или бессимптомны, за исключением сохраняющегося пожизненно цианотичного оттенка кожных покровов и слизистых [3, 7].

Симптомы метгемоглобинемии связаны с гипоксемией (вызванной неэффективным газообменом), которая прямо коррелирует с уровнями HbM в плазме [4]. От 3 до 15% MetHb вызывает легкое изменение цвета кожи, а уровень выше 15-20% ведет к диффузному цианозу. Уровни выше 25-50% вызывают головную боль, одышку, головокружение, обмороки, слабость, спутанность сознания, учащенное сердцебиение и/или боль в груди; уровни 50-70% вызывают делирий, судороги, кому, выраженный ацидоз, а уровни выше 70% обычно приводят к смерти [7, 17].

Невозможность компенсировать цианоз ингаляцией 100% кислорода в высокой степени указывает на MetHb. Измерение насыщения крови кислородом с помощью пульсоксиметра в случае MetHb ошибочно, потому что пульсоксиметр пропускает через ткань свет с двумя длинами волн (600 и 940 нм), тогда как метгемоглобин поглощает свет с длиной волны 660 и 940 нм. Это вызовет неточности и потребует использования кооксиметрии, которая является «золотым стандартом» [5, 14, 15]. Метгемоглобин, который в норме составляет 1% от общего гемоглобина, не может переносить кислород, при этом кривая диссоциации кислорода, следовательно, смещается влево. Анализ кривой диссоциации кислорода P50 обеспечивается большинством современных анализаторов газов крови и может помочь в диагностике заболевания, однако не подходит для новорожденных из-за отсутствия референтного диапазона [19].

В нашем случае, у новорожденного в первые часы жизни отмечено снижение сатурации до 70% на фоне ингаляции 100% кислородом, которая не была компенсирована даже на фоне проведения ИВЛ в первые сутки жизни. При этом в крови отмечалась гипероксия и гипокапния, что свидетельствовало о неэффективном включении кислорода в молекулу гемоглобина. Отмечался рост метгемоглобина с 9,2% на 4 сутки жизни до 17% в последующие дни. На 7 сутки развилась анемия гемолитического характера, что также характерно для врожденной MetHb.

Диагностика причин врожденной MetHb базируется на тесте активности фермента СУВ-5-редуктазы (у новорожденных в норме уровня активности фермента составляет только 50-60%, и только к 12 месяцам достигает диапазона взрослых), молекулярно-генетическом исследовании гена СУВ5R3 и электрофорезе гемоглобина для исключения гемоглобинопатии М. Высокий уровень HbF при рождении может маскировать наличие патологической формы HbM при проведении электрофореза в первый месяц жизни ребенка [5, 16]. Данный феномен наблюдался у нашего пациента, у которого при проведении электрофореза на 7 сутки жизни (уровень HbF 56%) не было выявлено патологических форм гемоглобина. И только спустя 5 месяцев при повторном исследовании, после исключения мутации в гене СУВ5R3, был выявлен 8,9% HbM, соответствующий HbM Iwate. При этом уровень HbF составлял 9,7%.

После того, как метгемоглобинемия диагностирована, лечение будет основываться в первую очередь на тяжести симптомов, а не на числовом значении метгемоглобинемии. Однако у новорожденных повышение концентрации HbM выше 10% служит показанием к проведению терапии. Основой терапии является внутривенное введение метиленового синего (0,5-2 мг/кг в течение 5 мин) [8]. Ряд исследований рекомендует начинать терапию метиленовым синим у новорожденных с более низкой дозы, поскольку она может быть столь же эффективной и несет меньший риск развития гемолиза [10]. Хотя лечение метиленовым синим очень эффективно при приобретенной или врожденной MetHb, оно сопряжено с риском тяжелого гемолиза у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) и поэтому требует изучения семейного анамнеза и проведения тестирования активности Г6ФД [13]. Аскорбиновая кислота является альтернативным средством для симптоматических пациентов с уровнем MetHb > 10%, используемым в случаях, когда метиленовый синий недоступен, а также в случаях комбинации MetHb и дефицита Г6ФД. Аскорбиновая кислота напрямую снижает уровень MetHb, однако требуются многократные введения препарата, чтобы добиться стойкого эффекта [17]. У детей дозы варьируют от 0,5 г каждые 12 часов до 1 г каждые 4 часа [18]. При MetHb, связанной с нарушениями в белковых цепях гемоглобина,

терапия метиленовым синим и аскорбиновой кислотой неэффективна [9]. В этом случае гипербарическая оксигенация или обменные трансфузии эритроцитарной массы являются приемлемыми вариантами лечения [17]. В нашем случае начатое лечение высокими дозами аскорбиновой кислоты не привело к ожидаемому эффекту, что косвенно указывало на генез MetHb. Отмечался рост уровня MetHb до 17% с pSO₂ 70% на 5 сутки жизни. И только повторные трансфузии крови позволили снизить уровень MetHb до 10%, а затем и до 5,7% с восстановлением pSO₂ до 90% на ингалируемом кислороде.

Заключение. Врожденную MetHb следует учитывать при дифференциальной диагностике цианоза в периоде новорожденности, особенно в случаях тревожно низкого насыщения кислородом крови при измерении с помощью стандартной пульсоксиметрии. Важно вести учет базового уровня насыщения крови кислородом у пациента с известной метгемоглобинемией, что помогает принимать клинически обоснованные решения по лечению. Кроме того, если у пациента клинически проявляются признаки метгемоглобинемии, а также признаки гемолиза, необходимо учитывать наличие патологических вариантов HbM.

Конфликт интересов. Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

1. Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа / И. С. Клейменова, А. П. Швырев, В. Г. Середняк [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56 (6). – С. 80-87.
2. Случай метгемоглобинемии у младенца с цианозом /А. А. Биктимирова, А. А. Камалова, Д. Р. Сабирова [и др.]. - Текст : непосредственный // Педиатр. - 2019. - Т. 10, №4. - С. 111-116.
3. A Rare Cause of Cyanosis Since Birth: Hb M-Iwate / B. Mutlu, E. Yılmaz Keskin, AC. Oliveira [et al.]. - DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0123. - Text : electronic // Turk J Haematol. – 2019. – Nov. – V. 36(4). – P. 299-301.
4. Anesthetic management of a patient with congenital methemoglobinemia / CY. Lin, JM. Yang, CT. Chen [et al.]. - DOI: 10.1016/S1875-4597(09)60042-4. - Text : electronic // Acta Anaesthesiol Taiwan. – 2009. – Sep. – V. 47(3). – P. 143-146. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327183/> (date of the application: 27.10.2022).
5. Ashurst, J. Methemoglobinemia: a systematic review of the pathophysiology, detection, and treatment / J. Ashurst, M. Wasson. - PMID: 21954509. - Text : electronic // Del Med J. – 2011. - Jul. – V. 83(7). – P. 203-208. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21954509/> (date of the application: 27.10.2022).
6. Case report of congenital methemoglobinemia: an uncommon cause of neonatal cyanosis. matern health, neonatol and perinatal / A. N. J. Lyle, R. Spurr, D. Kirkey [et al.]. - DOI: 10.1186/s40748-022-00142-0. - Text : electronic // Matern Health Neonatol Perinatol. – 2022. – Sep. – V. 8(1). – P.7. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36114590/> (date of the application: 27.10.2022).
7. Curry, S. Methemoglobinemia / S. Curry. - DOI : 10.1016/s0196-0644(82)80502-7. - Text : electronic // Ann Emerg Med. – 1982. – Apr. – V. 11(4). – P.214-221. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7073040/> (date of the application: 27.10.2022).
8. Da-Silva, SS. Congenital methemoglobinemia: a rare cause of cyanosis in the newborn--a case report / SS. Da-Silva, IS. Sajan, JP. Underwood. - DOI: 10.1542/peds.112.2.e158. - Text : electronic // Pediatrics. – 2003. – V. 112(2). – P. 158–161. - URL : <https://doi.org/10.1542/peds.112.2.e158>. (date of the application: 27.10.2022).
9. Interpreting sulfhemoglobin and methemoglobin in patients with cyanosis: An overview of patients with M-hemoglobin variants / A. Rangan, ME. Savedra, C. Dergam-Larson [et al.]. - DOI: 10.1111/ijlh.13581. - Text : electronic // Int J Lab Hematol. – 2021. – Aug. – V. 43(4). – P. 837-844. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092029/> (date of the application: 27.10.2022).

10. Kern, K. Methemoglobinemia after topical anesthesia with lidocaine and benzocaine for a difficult intubation / K. Kern, PB. Langevin, BM. Dunn. - DOI: 10.1016/s0952-8180(00)00113-6. - Text : electronic // J Clin Anesth. – 2000. – Mar. – V. 12(2). – P. 167-172. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10818334/> (date of the application: 27.10.2022).
11. Ludlow, JT. Methemoglobin / JT. Ludlow, RG. Wilkinson, TM. Nappe. - PMID: 30726002. - Text : electronic // StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2022. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726002/> (date of the application: 27.10.2022).
12. McGrath, JS. Why so blue? A case of neonatal cyanosis due to congenital methaemoglobinaemia (HbM Iwate) / JS. McGrath, S. Datir, F. O'Brien - DOI: 10.1136/bcr-2016-216805. - Text : electronic // BMJ Case Rep. – 2016. – Nov. 28. – URL: [https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216805?](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216805) (date of the application: 27.10.2022).
13. Methemoglobinemia and hemolysis after enteral administration of methylene blue in a preterm infant: relevance for pediatric surgeons / K. Allegaert, M. Miserez, T. Lerut [et al.]. - DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.09.045. - Text : electronic // J Pediatr Surg. – 2004. – Jan. – V. 39(1). – P.35-37. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694406/> (date of the application: 27.10.2022).
14. Methemoglobinemia Identified by Pulse Oximetry Screening / J. Ward, J. Motwani, N. Baker. - DOI: 10.1542/peds.2018-2814. - Text : electronic // Pediatrics. – 2019. – Mar. – V. 143(3). – P. 20182814. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733239/> (date of the application: 27.10.2022).
15. Paul, A. Congenital methaemoglobinaemia diagnosed in an adolescent boy / A. Paul, ST. Chacko. - DOI: 10.1136/bcr-2018-228470. - Text : electronic // BMJ Case Rep. – 2019. – Mar. - V. 12(3):e228470. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30936348/> (date of the application: 27.10.2022).
16. Percy, MJ. Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome b(5) reductase deficiency / MJ. Percy, TR. Lappin. - DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07017.x. - Text : electronic // Br J Haematol. – 2008. – May. – V. 141(3). – P. 298-308. - URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2008.07017.x> (date of the application: 27.10.2022).
17. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia / A. Iolascon, P. Bianchi, I. Andolfo [et al.]. - DOI: 10.1002/ajh.26340. - Text : electronic // Am J Hematol. – 2021. – Dec. - V. 96(12). – P. 1666-1678. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34467556/>. (date of the application: 27.10.2022).
18. Role of ascorbic acid in the treatment of methemoglobinemia / KK. Sahu, DP. Dhibar, A. Gautam [et al.]. - DOI: 10.1016/j.tjem.2016.07.003. - Text : electronic // Turk J Emerg Med. – 2016. – Aug. – V. 16(3). – P. 119-120. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27857990/> (date of the application: 27.10.2022).
19. Should modulation of p50 be a therapeutic target in the critically ill? /AJ. Srinivasan, C. Morkane, DS. Martin, IJ. Welsby. - DOI: 10.1080/17474086.2017.1313699. - Text : electronic // Expert Rev Hematol. – 2017. – May. – V. 10(5). - P. 449-458. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28402148/> (date of the application: 27.10.2022).
20. Spears, F. Hemoglobin M variant and congenital methemoglobinemia: methylene blue will not be effective in the presence of hemoglobin M / F. Spears, A. Banerjee. - DOI: 10.1007/BF03021499. - Text : electronic // Can J Anesth. – 2008. – V. 55(6). – P. 391.-392. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18566207/> (date of the application: 27.10.2022).